

Risikfaktorer för slaganfall vid typ 1 diabetes - FinnDiane-studien

Stefanie Hägg

Medicine kandidat

Folkhälsans forskningscentrum, Folkhälsans genetiska institut

Helsingfors Universitets Centralsjukhus, Invärtesmedicin, Nefrologiska kliniken

Helsingfors 26.9.2011

Avhandling

stefanie.hagg@helsinki.fi

Handledare: MD Lena Thorn

Professor Per-Henrik Groop

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

Innehållsförteckning

1 Inledning.....	1
1.1 Slaganfall	1
1.2 Diabetes och slaganfall.....	2
1.3 Avhandlingens syfte	3
1.4 Avhandlingens uppbyggnad	3
2 Material	4
2.1 Insamling av patientmaterialet	4
2.2 Identifiering av slaganfall	5
3 Metoder	6
3.1 Definition av variabler.....	6
3.2 Statistiska metoder	8
4 Resultat.....	9
4.1 Slaganfall	10
4.2 Hjärninfarkt.....	16
4.3 Hjärnblödning	19
5 Diskussion	22
5.1 Styrkor och svagheter	26
5.2 Slutsatser.....	27
Källor	29

1 Inledning

Över 500 000 finländare lider av diabetes och antalet förväntas fördubblas under de kommande 15 åren (1). Diabetes indelas enligt etiologi i typ 1 och typ 2. Typ 1 är en autoimmun sjukdom där bukspottkörtelns insulinproducerande betaceller förstörs, därmed lider kroppen av absolut insulinbrist (2). Finland har den högsta incidensen för typ 1 diabetes i hela världen med 62/100 000 nya fall per år, och prevalensen beräknas vara 40 000 (3,4). Typ 2 diabetes kännetecknas av övervikt, hypertoni samt störningar i fettmetabolismen, och börjar oftast först i vuxen ålder. Typ 2 karakteriseras av både insulinbrist och insulinresistens (2).

Det metabola syndromet är en anhopning av olika kardiovaskulära riskfaktorer (5). Det metabola syndromet har tidigare associerats endast med diabetes typ 2, men under de senaste åren har det konstaterats att även en stor del av typ 1 diabetikerna faller inom kriterierna som kännetecknar syndromet (6). Det finns flera definitioner av det metabola syndromet, men alla tar fasta på att de viktigaste fynden är glukosintolerans, bukfetma, insulinintolerans, dyslipidemi och hypertoni (7-10). Det metabola syndromet har också konstaterats associera med slaganfall hos icke-diabetiker (11).

1.1 Slaganfall

I Finland insjuknar ungefär 17 000 personer årligen i antingen hjärnblödning eller hjärninfarkt, gemensamt kallat för slaganfall (12). Slaganfall definieras enligt Världshälsoorganisationen (World Health Organization, WHO) som en snabbt uppkommen förlust av hjärnfunktionerna på grund av störningar i hjärnans blodflöde (13). Hjärnblödning afficerar främst små blodkärl, och den vanligaste mekanismen är att aneurysmer i förgreningar till Willis cirkel i hjärnan brister på grund av förhöjt blodtryck, vilket resulterar i att blod ansamlas och trycker på hjärnvävnaden som tar skada. Detta är en så kallad intracerebral blödning. Hjärnblödning kan även uppstå på grund av att säckliknande aneurysmer brister och blödning uppstår i subaraknoidalutrymmet, även detta leder till tryck på hjärnvävnaden och därmed hjärnskada. En liten del av hjärnblödningarna uppstår vid trauma mot huvudet (14).

Hjärninfarkt uppstår i både stora och små blodkärl i hjärnan, och indelas i fem undertyper på basen av TOAST-klassificeringen, enligt vilken de viktigaste undertyperna är ateroskleros i stora artärer, embolier som uppkommit i hjärtat och ocklusioner av små blodkärl (15). De viktigaste riskfaktorerna för slaganfall är hypertoni, förmaksflimmer, rökning och diabetes (16).

1.2 Diabetes och slaganfall

Det är välkänt att diabetes accelererar fortskridningen av ateroskleros och därmed ökar risken för både mikro- och makrovaskulära komplikationer (17). Typ 1 diabetiker har en 5-20 gånger högre risk att insjukna i ett slaganfall än vad typ 2 diabetiker och icke-diabetiker har (18,19). Den 20-faldiga risken observeras hos patienter under 50 år, men även äldre patienter har en högre risk att insjukna i ett slaganfall. Jämfört med icke-diabetiker är pre-menopausala kvinnor med typ 1 diabetes inte skyddade mot kardiovaskulär sjukdom eller slaganfall, risken är lika stor som hos män med typ 1 diabetes (19).

Typ 2 diabetiker har en dubbelt högre risk att insjukna i en hjärninfarkt än vad icke-diabetiker har, medan risken för typ 1 diabetiker är upp till sex gånger högre jämfört med risken hos icke-diabetiker. Risken för att insjukna i en hjärnblödning är högre hos typ 1 diabetiker jämfört med icke-diabetiker, medan man hos typ 2 diabetiker inte kan se en liknande riskförhöjning (18). Typ 1 diabetiker har även en sämre prognos efter insjuknat slaganfall. Risken att insjukna i ett nytt slaganfall eller en ny hjärninfarkt, eller att lida en förtidig död, är också betydligt högre än för dem som inte har utsatts för en ischemisk händelse (20,21).

Vid typ 2 diabetes är signifikanta riskfaktorer för slaganfall ålder, manligt kön, hypertoni och förmaksflimmer (22). Under de senaste åren har även det metabola syndromet associerats med slaganfall vid typ 2 diabetes (23). Vilka de underliggande riskfaktorerna för slaganfall vid typ 1 diabetes är är ännu oklart, men i de få studier som försökt klarlägga faktorerna verkar hypertoni, proteinuri och EKG-förändringar spela en viktig roll (24). Även diabetiska komplikationer, så som diabetisk nefropati och retinopati verkar öka risken att insjukna i ett slaganfall (19). Dessa riskfaktorer har dock

inte visat sig vara självständiga. Det saknas helt studier som beaktar de mera individuella faktorerna vid diabetes typ 1, så som rökning och insulinkänslighet, och studier som beaktar riskfaktorernas självständiga roll.

1.3 Avhandlingens syfte

Syftet med den här avhandlingen är att utreda riskfaktorer för slaganfall vid typ 1 diabetes, eftersom det finns ytterst litet forskning som berör det området. De möjliga riskfaktorerna som utreds är diabetiska mikro- och makrovaskulära komplikationer, hypertoni, blodsockerbalans, fetma, dyslipidemi, metabolt syndrom, insulinkänslighet, rökningssvanor, och kronisk inflammation, mätt med sensitivt c-reaktivt protein (hs-CRP).

1.4 Avhandlingens uppbyggnad

Avhandlingen består av fem kapitel, varav detta kapitel är det första. Materialet, som består av information som insamlats under FinnDiane-studien, kommer att beskrivas närmare i följande kapitel. Förutom det ursprungliga materialet har patientjournaler och datortomografibilder och magnetresonansbilder beställts från olika sjukhus i Finland och noggrant gått igenom. Materialet har analyserats med statistikprogrammet SPSS, vilket framkommer i kapitel 3. Med hjälp av SPSS utreddes vilka faktorer som skiljde sig signifikant mellan diabetiker som fått ett slaganfall och diabetiker som inte fått ett. Även överlevnadsanalyser gjordes. Resultaten av analyserna presenteras i kapitel 4. I kapitel 5 sammanfattas och diskuteras resultaten, och eventuella slutsatser presenteras.

2 Material

Denna undersökning är en del av FinnDiane-studien (The Finnish Diabetic Nephropathy study). Studien påbörjades 21 november 1997 vid Helsingfors Universitets Centralsjukhus, Nefrologiska kliniken, och målet är att samla in information om vuxna patienter med typ 1 diabetes från hela Finland. Med hjälp av studien vill man undersöka genetiska, kliniska och miljöbetingade riskfaktorer för mikro- och makrovaskulära komplikationer vid typ 1 diabetes. Studien har godkänts av etiska kommittén vid Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt och utförts enligt Helsingforsdeklarationen, och av varje medverkande patient har ett skriftligt samtycke erhållits.

2.1 Insamling av patientmaterialet

Typ 1 diabetes definierades som diabetesdiagnos före 40 års ålder samt påbörjad insulinbehandling inom ett år efter diagnos. Informationen om typ 1 diabetiker har samlats in under den medverkande patientens kontrollbesök hos den egna läkaren. Läkaren har fyllt i ett frågeformulär där information om patientens blodtryck, vikt, längd, höftmått och midjemått, medicinering och en grundlig sjukdomshistoria framkommer. Blodprov har tagits för analys av blodfetter, kreatinin, HbA_{1c} och hs-CRP. Varje patient har därutöver genomfört urininsamlingar för mätning av albuminutsöndringen i urinen. Patienten har själv fyllt i ett frågeformulär om sin sjukdomshistoria och sina rökningssvanor. All information har sammanställts i en databas.

I juni 2010 hade sammanlagt 4819 patienter deltagit i FinnDiane-studien. År 2004 påbörjades uppföljningen av de patienter som deltagit i studien och den fortsätter fortfarande. I juni 2010 hade ungefär 1300 patienter genomgått ett liknande undersökningsbesök som första gången och av ytterligare 3108 patienter har patientjournaler lästs i de lokala sjukhusarkiven.

Uppföljningsdata på patienterna insamlades på två olika sätt. Patienternas sjukjournaler lästes och förändringar i njurstatus eller nyttillkomna kardiovaskulära händelser noterades och registrerades. Dessutom undersöktes patienterna på nytt på samma sätt

som under det första undersökningstillfället vid sitt eget sjukhus eller sin lokala hälsovårdscentral. Information om dödsdatum och dödsorsak erhöles från Statistikcentralen. Fram till mars 2010 hade 497 av de ursprungliga 4819 patienterna avlidit, av dessa hade 41 (8,2 %) avlidit i ett slaganfall.

I denna studie inkluderades från FinnDiane-databasen alla patienter som uppfyllde kriterierna för typ 1 diabetes och som hade fullständiga uppgifter om njurstatus. Därutöver krävdes att det fanns tillgänglig uppföljningsinformation om slaganfall. Patienter med ett traumatiskt slaganfall eller med oklara uppgifter om slaganfall exkluderades. Detta resulterade i 2343 patienter som utgjorde populationen i denna studie.

2.2 Identifiering av slaganfall

Slaganfall identifierades från det frågeformulär som patientens läkare fyllde i under antingen det första besöket eller uppföljningsbesöket, och från dödscertifikat. På alla identifierade slaganfall beställdes sjukjournaler från det sjukhus ifrågavarande patient vårdats för slaganfallet på. Även datortomografibilder och magnetresonansbilder på patientens hjärna beställdes samtidigt. Alla journaltexter och bilder gick igenom först av undertecknad och senare på nytt tillsammans med min handledare, och tillsammans verifierade vi varje slaganfall som togs med i analyserna.

Slaganfall klassificerades på basen av patientens sjukjournal eller dödscertifikat och av hjärnbilderna som antingen ischemiskt eller hemorragiskt, det vill säga hjärninfarkt eller hjärnblödning. Kriteriet för ett verifierat slaganfall var att patienten skulle ha klara kliniska symptom av slaganfallet även om händelsen inte syntes på hjärnbilderna. Ett symptomfritt slaganfall som endast syntes på hjärnbilderna räckte inte för diagnos, och dessa togs därmed inte med i analyserna. De patienter som lidit av en traumatisk hjärnblödning eller av en övergående ischemisk attack utelämnades från den här studien. Det samma gällde patienter som hade ett slaganfall som inte kunde klassificeras.

3 Metoder

3.1 Definition av variabler

Vikten registrerades med 0,1 kg:s noggrannhet. Längden registrerades med 1 cm:s noggrannhet. Kroppsmasseindex (BMI) räknades ut genom att dela vikten med längden upphöjd i kvadrat (kg/m^2). Midjemåttet mättes mitt emellan det lägsta revbenet och höftkammen, medan höftmåttet mättes på det bredaste stället av höften. För att erhålla midje/höftförhållandet delades midjemåttet med höftmåttet.

Blodtrycket mättes två gånger i sittande ställning med en tio minuters vila före den första mätningen. Medelvärde av det systoliska och diastoliska blodtrycket räknades ut och registrerades. Blodtryckssänkande medicinering definierades som användning av åtminstone ett läkemedel som sänker blodtrycket, det vill säga antingen angiotensin-konvertasenzyminhibitor, angiotensinreceptorantagonist, kalciumkanalblockerare, betablockerare, diuretika eller övriga läkemedel så som alfablockerare.

Njurstatus definierades på basen av albuminutsöndring i urinen mätt antingen från naturinsamling eller dygnsurinsamling i två av tre prov. En albuminutsöndring med ett värde på $< 20\mu\text{g/min}$ eller $< 30\text{mg}/24\text{h}$ klassades som normal albuminutsöndring, ≥ 20 och $< 200\mu\text{g/min}$ eller ≥ 30 och $< 300\text{mg}/24\text{h}$ som mikroalbuminuri, och $\geq 200\mu\text{g/min}$ eller $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ som makroalbuminuri. Dialyspatienter eller patienter som genomgått en njurtransplantation klassificerades som njursjukdom i slutstadiet. Om patienten hade antingen makroalbuminuri eller njursjukdom i slutstadiet ansågs den ha diabetisk nefropati. Som mått på njurfunktionen användes formeln för den glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) CKD-EPI, skapad av Levey *et al* (25).

Diabetisk retinopati definierades som laserbehandling av retina. Kranskärslssjukdom definierades som antingen diagnostiserad hjärtinfarkt, kranskärslsrevaskularisation eller medicinering med långverkande nitroglycerin. En diagnostiserad hjärtinfarkt definierades som en kliniskt bekräftad händelse. Det metabola syndromet har varit känt sedan länge men det var först år 1998 som den första definitionen av det utgavs av WHO. Sedan dess har flera definitioner utkommit. I denna studie definierades

syndromet enligt National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III-kriterierna (NCEP) som utkom 2001 (8) och Joint Statement-kriterierna som utkom 2009 och därmed är den nyaste definitionen (10). De olika definitionerna av det metabola syndromet presenteras i tabell 1.

För diagnos krävs 3 av följande:	NCEP 2001	Joint Statement 2009
Bukfetma	Midjemått M > 102 cm F > 88 cm	Midjemått M ≥ 94 cm F ≥ 80 cm
Hypertoni	≥ 130 / ≥ 85 mmHg	≥ 130 / ≥ 85 mmHg eller blodtryckssänkande medicinering
HDL-kolesterol	M < 1,0 mmol/l F < 1,3 mmol/l	M < 1,0 mmol/l F < 1,3 mmol/l
Triglycerider	≥ 1,7 mmol/l	≥ 1,7 mmol/l eller lipidsänkande medicinering
Hyperglykemi	≥ 6,1 mmol/l eller diabetes	≥ 5,6 mmol/l eller diabetes

Tabell 1. Definitioner av det metabola syndromet.

Patienten ansågs vara rökare om den rökt åtminstone en cigarett dagligen under ett års tid. Nuvarande rökning definierades som rökning vid undersökningstillfället, och rökningshistoria som att patienten fortfarande röker eller att den tidigare rökt men slutat.

Blodsockerbalansen baserades på mätning av HbA_{1c}. Insulinkänslighet definierades både enligt hur stor den totala dagliga insulindosen var i förhållande till kroppsvikten (IE/kg) och genom att beräkna insulinkänsligheten (estimated glucose disposal rate, eGDR) med en formel ($eGDR = 24,4 - 12,97 * WHR - 3,39 * AHT - 0,60 * HbA_{1c}$) skapad av Williams *et al* (26), och som senare modifierats för HbA_{1c}. WHR i formeln står för midje/höftförhållandet. AHT står för antingen blodtryckssänkande medicinering eller ett blodtryck på ≥ 140/90 mmHg. Om patienten hade antingen medicinering eller

förhöjt blodtryck sattes siffran ett in i formeln, och om den inte hade någondera sattes siffran noll in i formeln.

3.2 Statistiska metoder

Alla kontinuerliga variabler testades för normalfördelning. De normalfördelade variablerna var kön, ålder, diabetesduration, systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck, HbA_{1c}, BMI och kolesterol. De icke-normalfördelade variablerna var ålder vid diabetesdiagnos, insulindos, kreatinin, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, hs-CRP, eGDR, eGFR, midjemått och midje/höftförhållandet.

Statistiskt signifikanta skillnader i kategoriska variabler mellan olika grupper testades med χ^2 -test. Normalfördelade kontinuerliga variabler jämfördes med t-test. Resultatet presenteras som medelvärde med standardavvikelse. Icke-normalfördelade variabler analyserades med Mann-Whitneys U-test. Resultatet presenteras som medianen med interkvartila intervall.

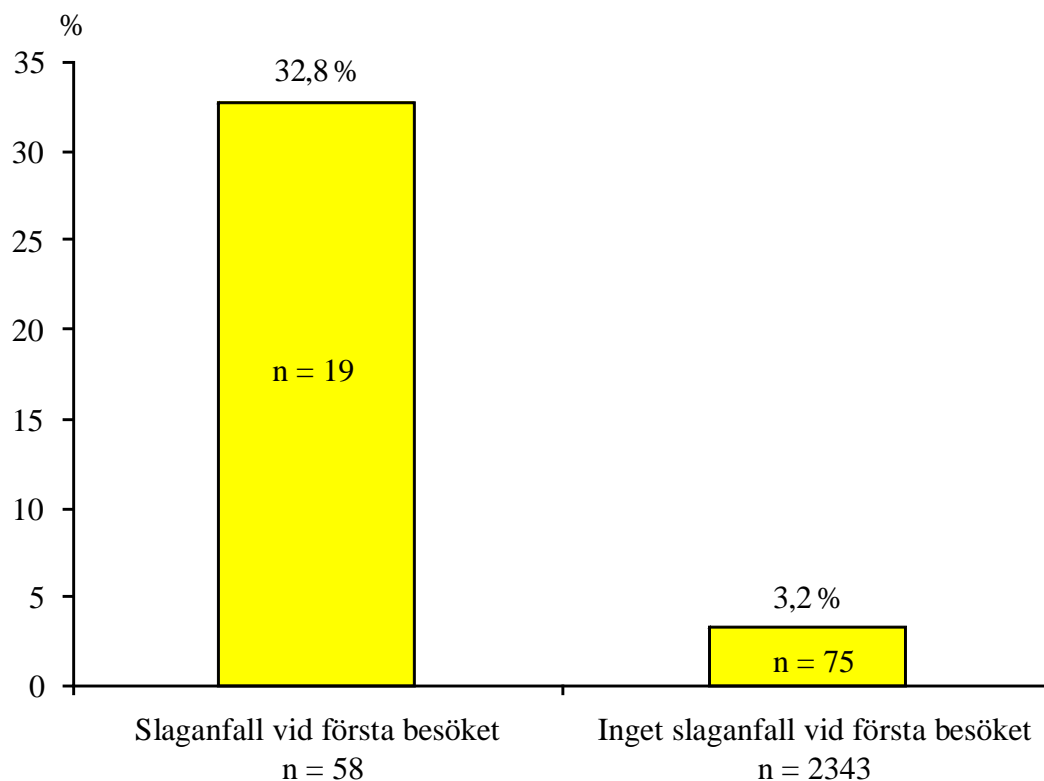
För att utreda vilka faktorer som självständigt förutspådde insjuknandet i slaganfall under uppföljningstiden användes en Cox-regressionsanalys. Variabler som skiljde sig signifikant från varandra i tabell 2 inkluderades i analysen. Alla variabler kunde inte inkluderas i samma analys av flera orsaker. För det första korrelerar vissa variabler starkt med varandra, som till exempel ålder och duration, och diabetesnefropati, glomerulär filtrationshastighet och kreatinin. För det andra kan de matematiska formlernas variabler inte vara med i samma modell som själva formeln, till exempel eGDR-formeln innehåller variablerna HbA_{1c}, midje/höftförhållandet och hypertoni. För det tredje fanns ej fullständig information av vissa variabler på alla patienter, som till exempel hs-CRP och rökning.

Variablerna inkluderades i modellen i signifikansordning. De variabler som inte var självständiga riskfaktorer avlägsnades från regressionsanalysen, därmed fick vi till slut en modell där endast de statistiskt signifikanta självständiga riskfaktorerna framkom. Samma analysmetod användes även för att utreda de självständiga riskfaktorerna för hjärninfarkt och hjärnblödning. BMI som visade sig vara signifikant i subanalyserna för

hjärnblödning inkluderades även i Cox-regressionsanalysen för slaganfall fastän ingen skillnad sågs i den univariata analysen. Ett P-värde på $< 0,05$ ansågs vara statistiskt signifikant. Alla analyser utfördes med SPSS 17.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4 Resultat

Av de 2343 patienter som deltog i studien hade 94 (4,0 %) lidit av ett slaganfall under den genomsnittliga uppföljningstiden på $5,3 \pm$ standardavvikelse 2,2 år. Av dessa patienter hade 19 (20 %) insjuknat i ett slaganfall redan före uppföljningstiden, men hade fått ett nytt slaganfall under uppföljningstiden. Av de 94 patienterna som led av ett slaganfall hade 20 (21 %) patienter haft flera slaganfall under uppföljningstiden. En av de starkaste riskfaktorerna för att insjukna i slaganfall var ett tidigare slaganfall. Den självständiga riskkvoten (independent hazard ratio) var 3,50 (95 % konfidensintervall KI 2,03 – 6,03). I figur 1 avbildas andelen patienter som fick ett slaganfall under uppföljningstiden enligt om de hade fått ett tidigare slaganfall eller inte.



Figur 1. Andel patienter som fick ett slaganfall under uppföljningstiden.

4.1 Slaganfall

För att utreda riskfaktorerna för det första slaganfallet exkluderades patienter med ett tidigare slaganfall i anamnesen, vilket resulterade i 2285 patienter av vilka 75 fick sitt första slaganfall under uppföljningstiden. Tabell 2 visar hur de patienter med ett slaganfall skiljde sig från de som inte fått ett slaganfall. Patienterna med slaganfall under uppföljningstiden var betydligt äldre än de som inte fått ett slaganfall (medelåldern 45,5 jämfört med 36,4 år). Ålder vid diabetesdiagnos var samma i båda grupperna, 13,0 år i gruppen utan slaganfall och 12,0 år i gruppen med slaganfall. Andelen män och kvinnor i de båda grupperna skiljde sig inte heller från varandra. De med slaganfall hade högre blodtryck och mera blodtryckssänkande mediciner, högre lipidvärden och mer lipidsänkande mediciner än de som inte fått ett slaganfall. Det

metabola syndromet var klart vanligare i gruppen med slaganfall (55 jämfört med 34 %). Även diabetisk nefropati, diabetisk retinopati och rökningshistoria förekom mer hos de som fått ett slaganfall.

	<i>Inget slaganfall</i>	<i>Slaganfall</i>	<i>P-värde</i>
N = 2285	N = 2210	N = 75	
<i>Ålder och antropometri</i>			
Ålder (år)	36,4 ± 11,7	45,5 ± 10,0	< 0,001
Män (%)	51	51	0,051
Ålder vid diabetesdiagnos (år)	13,0 (9,0 - 12,0)	12,0 (7,0 - 22,0)	0,492
Diabetesduration (år)	21,7 ± 11,6	30,9 ± 9,7	< 0,001
BMI (kg/m ²)	25,0 ± 3,5	24,4 ± 3,8	0,097
Midjemått (cm)	84,0 (77,0 - 92,0)	87,5 (79,1 - 95,8)	0,557
Midje/höftförhållande (cm)	0,86 (0,80 - 0,91)	0,91 (0,85 - 0,97)	0,038
<i>Blodfetter</i>			
Totalt kolesterol (mmol/l)	4,94 ± 0,95	5,51 ± 1,31	< 0,001
Triglycerider (mmol/l)	1,03 (0,77 - 1,46)	1,45 (1,01 - 1,93)	< 0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,99 (2,48 - 3,58)	3,27 (2,77 - 3,92)	0,003
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,27 (1,05 - 1,51)	1,28 (0,96 - 1,54)	< 0,001
Lipidmedicinering (%)	8,5	23	< 0,001
<i>Sockerbalans och insulinkänslighet</i>			
eGDR (mg* kg ⁻¹ *min ⁻¹)	6,38 (4,49 - 8,60)	4,21 (2,91 - 5,61)	< 0,001
Insulindos (IE/kg)	0,69 (0,55 - 0,85)	0,66 (0,53 - 0,79)	0,081
HbA _{1c} (%)	8,4 ± 1,5	8,8 ± 1,3	0,004
Metabolt syndrom (%)	34	55	< 0,001

Mikro- och makrovaskulära komplikationer			
Systoliskt blodtryck (mmHg)	132 ± 17	150 ± 21	< 0,001
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	79 ± 10	83 ± 11	0,001
Blodtryckssänkande mediciner (%)	36	85	< 0,001
Aspirinmedicinering (%)	9,7	32	< 0,001
Warfarinmedicinering (%)	0,2	0,0	0,681
Kranskärslssjukdom (%)	4,2	13	< 0,001
Hjärtinfarkt (%)	2,4	8,0	0,003
Diabetisk nefropati (%)	19	73	< 0,001
-Mikroalbuminuri (%)	15	15	0,899
-Makroalbuminuri (%)	15	32	< 0,001
-Dialysbehandling (%)	4,2	41	< 0,001
-Njurtransplantation (%)	3,4	32	< 0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	102 (84 - 115)	60 (34 - 87)	< 0,001
Kreatinin (µmol/l)	75 (66 - 87)	116 (84 - 175)	< 0,001
Diabetisk retinopati (%)	32	84	< 0,001
Övriga			
hs-CRP (mg/l)	1,87 (1,17 - 3,33)	2,38 (1,67 - 3,99)	0,035
Nuvarande rökare (%)	23	30	0,162
Rökningshistoria (%)	44	63	0,003

Tabell 2. Beskrivning av patienter med och utan slaganfall under uppföljningstiden.

eGDR = insulinkänslighet, eGFR = glomerulär filtrationshastighet. Resultaten anges som procent, medelvärde ± standardavvikelse eller median (interkvartila intervall).

Eftersom vi ville se vilka faktorer som självständigt förutspådde ett slaganfall utfördes en Cox-regressionsanalys på eventuella riskfaktorer hos de 75 patienter som fått sitt första slaganfall under uppföljningstiden. Resultaten presenteras i tabell 3. De faktorer som förblev signifikanta i modellen var diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, dålig blodsockerbalans mätt med HbA_{1c}, hög ålder och lågt BMI. Diabetisk nefropati hade den högsta riskkvoten av de ovannämnda riskfaktorerna och ökade risken för slaganfall

nästan 4-faldigt. Diabetisk retinopati hade även den en hög riskkvot, och ökade slaganfallsrisken 2,3-faldigt.

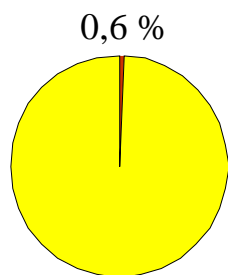
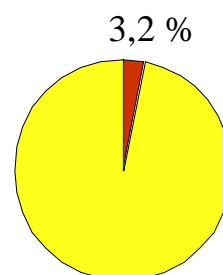
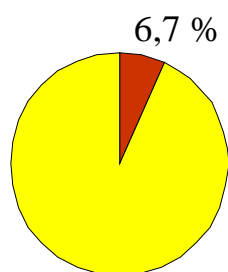
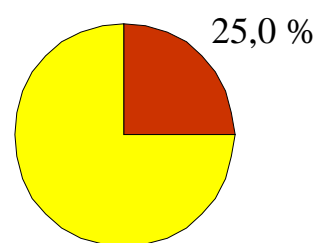
	<i>Riskkvot för slaganfall (95 % KI)</i>	<i>P-värde</i>
Diabetisk nefropati (ja/nej)	3,92 (2,15 – 7,13)	< 0,001
Diabetisk retinopati (ja/nej)	2,29 (1,12 – 4,69)	0,023
HbA _{1c} (per 1 %)	1,21 (1,03 – 1,41)	0,019
Ålder (per 1 år)	1,07 (1,05 – 1,10)	< 0,001
BMI (per 1 kg/m ²)	0,92 (0,86 – 0,98)	0,012

Tabell 3. Självständiga riskfaktorer för det första slaganfallet. Resultaten anges med riskkvot med 95 % konfidensintervall.

Kön, LDL-kolesterol, triglycerider, hs-CRP, systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck, blodtryckssänkande medicinering, insulinkänslighet, metabolt syndrom, kranskärslsjukdom och rökning var inte självständiga signifikanta riskfaktorer i regressionsanalysen.

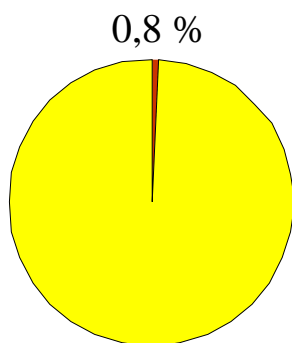
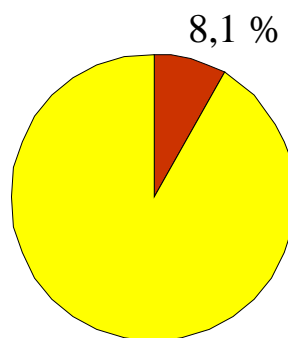
Eftersom diabetesnefropati visade sig vara bland de starkaste riskfaktorerna ville vi se hur slaganfallen fördelades i de olika diabetesnefropatigrupperna, det vill säga normal albuminutsöndring, mikroalbuminuri, makroalbuminuri och njursjukdom i slutstadiet. Fördelningen av slaganfall ses i figur 2.

Av de som hade normal albuminutsöndring fick 9 av 1457 (0,6 %) ett slaganfall. Av de som hade mikroalbuminuri fick 11 av 347 (3,2 %) patienter ett slaganfall, av de med makroalbuminuri fick 24 av 357 (6,7 %) patienter ett slaganfall, och av de som hade njursjukdom i slutstadiet fick 31 av 124 (25,0 %) patienter ett slaganfall. Risken för slaganfall ökade därmed markant med ökad njursjukdom, $P < 0,001$.

Normal albuminutsöndring**Mikroalbuminuri****Makroalbuminuri****Njursjukdom i slutstadiet**

Figur 2. Förekomst av slaganfall vid diabetisk nefropati.

Slaganfallsfördelningen i diabetisk retinopatigrupperna kan ses på samma sätt i figur 3. Förekomsten av slaganfall var 12 av 1502 (0,8 %) patienter hos de som inte hade retinopati, och 62 av 767 (8,1 %) patienter hos de som hade retinopati, därmed var risken för att få ett slaganfall klart högre om patienten led av diabetisk retinopati, $P < 0,001$.

Ingen retinopati**Retinopati**

Figur 3. Förekomst av slaganfall vid retinopati.

Förekomsten av slaganfall ökade an efter som förekomsten av diabetisk nefropati och retinopati ökade. Dessa två associerar starkt med varandra och därför utreddes associationen noggrannare. Patienterna indelades i fyra grupper enligt om de hade varken retinopati eller nefropati, om de hade retinopati men inte nefropati, om de hade nefropati men inte retinopati, och slutligen om de hade både retinopati och nefropati.

Patienter med varken nefropati eller retinopati hade den lägsta risken att insjukna i ett slaganfall och fungerade som jämförelsegrupp i regressionsanalysen. Förekomsten av slaganfall i denna grupp var 7 av 1428 (0,5 %) patienter. Förekomsten hos patienterna med retinopati men inte nefropati var 13 av 364 (3,6 %) patienter. Förekomsten i gruppen med nefropati men inte retinopati var 5 av 74 (6,8 %) patienter. Förekomsten var högst i gruppen med både retinopati och nefropati, 49 av 403 (12,2 %) patienter. Tabell 4 visar riskkvoten för slaganfall för de olika grupperna.

	<i>Riskkvot för slaganfall (95 % KI)</i>	<i>P-värde</i>
Ej nefropati eller retinopati		
Retinopati, ej nefropati	3,60 (1,41 – 9,19)	0,007
Nefropati, ej retinopati	8,82 (2,76 – 28,18)	< 0,001
Både nefropati och retinopati	11,23 (4,99 – 25,28)	< 0,001

Tabell 4. Riskkvot för slaganfall med diabetisk nefropati och retinopati som kombinerad variabel. Modellen är justerad för HbA_{1c}, ålder och BMI. Resultaten anges med riskkvot med 95 % konfidensintervall.

4.2 Hjärninfarkt

Slaganfallena klassificerades vidare som antingen hjärninfarkt eller hjärnblödning. Av de 75 patienter som fått ett slaganfall hade 44 patienter fått en hjärninfarkt, och 30 patienter hade fått en hjärnblödning. En patient hade ett slaganfall som inte kunde klassificeras som antingen hjärninfarkt eller hjärnblödning, och måste därför utelämnas från dessa subanalyser. Hjärninfarkt jämfördes med gruppen som inte fått någon form av slaganfall överhuvudtaget. Resultatet kan ses i tabell 5.

Patienterna med hjärninfarkt var klart äldre än de som inte fått ett slaganfall (medelåldern 47,4 jämfört med 36,4 år). Andelen män och ålder vid diabetesdiagnos skiljde sig inte mellan de båda grupperna, men de som hade fått en hjärninfarkt hade haft diabetes under en längre tid (32,2 jämfört med 21,7 år). De med en hjärninfarkt hade högre lipidvärden och högre systoliska blodtrycksvärden, och mer medicinerings mot högt blodtryck och dyslipidemi än de som inte fått ett slaganfall. Det metabola syndromet var vanligare vid hjärninfarkt (58 jämfört med 34 %). Diabetisk nefropati och retinopati förekom i mycket högre grad hos patienterna med hjärninfarkt, detsamma gällde rökningshistoria. Kranskärlssjukdom och hjärtinfarkt förekom mer hos hjärninfarktpatienterna än hos de som inte hade ett slaganfall.

	<i>Inget slaganfall</i>	<i>Hjärninfarkt</i>	<i>P-värde</i>
N = 2284	N = 2210	N = 44	
<i>Ålder och antropometri</i>			
Ålder (år)	36,4 ± 11,7	47,4 ± 10,8	< 0,001
Män (%)	51	57	0,462
Ålder vid diabetesdiagnos (år)	13,0 (9,0 - 12,0)	13,0 (7,0 - 22,8)	0,913
Diabetesduration (år)	21,7 ± 11,6	32,2 ± 10,4	< 0,001
BMI (kg/m ²)	25,0 ± 3,5	24,8 ± 4,3	0,697
Midjemått (cm)	84,0 (77,0 - 92,0)	87,0 (79,5 - 99,5)	0,123
Midje/höftförhållande (cm)	0,86 (0,80 - 0,91)	0,91 (0,84 - 0,96)	0,005
<i>Blodfetter</i>			
Totalt kolesterol (mmol/l)	4,94 ± 0,95	5,44 ± 1,15	0,001
Triglycerider (mmol/l)	1,03 (0,77 - 1,46)	1,44 (0,92 - 1,76)	0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,99 (2,48 - 3,58)	3,23 (2,80 - 3,78)	0,002
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,27 (1,05 - 1,51)	1,31 (0,97 - 1,53)	0,701
Lipidmedicinering (%)	8,5	19	0,020
<i>Sockerbalans och insulinkänslighet</i>			
eGDR (mg* kg ⁻¹ *min ⁻¹)	6,38 (4,49 - 8,60)	4,34 (3,10 - 5,78)	< 0,001
Insulindos (IE/kg)	0,69 (0,55 - 0,85)	0,66 (0,53 - 0,77)	0,124
HbA _{1c} (%)	8,4 ± 1,5	9,0 ± 1,3	0,007
Metabolt syndrom (%)	34	58	0,002

<i>Mikro- och makrovaskulära komplikationer</i>			
Systoliskt blodtryck (mmHg)	132 ± 17	151 ± 17	< 0,001
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	79 ± 10	82 ± 10	0,064
Blodtryckssänkande mediciner (%)	36	81	< 0,001
Aspirinmedicinering (%)	9,7	33	< 0,001
Warfarinmedicinering (%)	0,2	0,0	0,754
Kranskärslssjukdom (%)	4,2	18	< 0,001
Hjärtinfarkt (%)	2,4	9,1	0,006
Diabetisk nefropati (%)	19	66	< 0,001
-Mikroalbuminuri (%)	15	18	0,586
-Makroalbuminuri (%)	15	36	< 0,001
-Dialysbehandling (%)	4,2	30	< 0,001
-Njurtransplantation (%)	3,4	27	< 0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	102 (84 - 115)	65 (40 - 95)	< 0,001
Kreatinin (µmol/l)	75 (66 - 87)	111 (80 - 151)	< 0,001
Diabetisk retinopati (%)	32	82	< 0,001
<i>Övriga</i>			
hs-CRP (mg/l)	1,87 (1,17 - 3,33)	2,49 (1,70 - 4,08)	0,029
Nuvarande rökare (%)	23	31	0,200
Rökningshistoria (%)	44	64	0,010

Tabell 5. Beskrivning av patienter med och utan hjärninfarkt. eGDR = insulinkänslighet, eGFR = glomerulär filtrationshastighet. Resultaten anges som procent, medelvärde ± standardavvikelse eller median (interkvartila intervall).

En Cox-regressionsanalys utfördes för att utreda vilka självständiga faktorer som ökade risken att insjukna i hjärninfarkt. Resultatet presenteras i tabell 6. Faktorerna som förblev statistiskt signifikanta var högre ålder, diabetisk retinopati, dålig blodsockerbalans, diabetisk nefropati och försämrad glomerulär filtrationshastighet. De två sistnämnda kunde inte sättas in i samma modell eftersom de associerar så starkt med varandra. I modellen som visas i tabell 6 användes eGFR som jämförelsevariabel. När

diabetisk nefropati inkluderades i modellen med de andra variablerna visades sig dess riskkvot vara 2,67 (95 % konfidensintervall 1,30 – 5,42) med P-värdet 0,007.

	<i>Riskkvot för hjärninfarkt (95 % KI)</i>	<i>P-värde</i>
Diabetisk retinopati (ja/nej)	2,65 (1,17 – 6,00)	0,020
HbA _{1c} (per 1 %)	1,33 (1,10 – 1,62)	0,004
Ålder (per 1 år)	1,08 (1,05 – 1,11)	< 0,001
eGFR (per 1 ml/min/1,73 m ²)	0,99 (0,98 – 1,00)	0,002

Tabell 6. Självständiga riskfaktorer för hjärninfarkt. eGFR= insulinkänslighet. Resultaten anges med riskkvot med 95 % konfidensintervall.

4.3 Hjärnblödning

Patienterna som fått en hjärnblödning jämfördes också med de som inte fått ett slaganfall överhuvudtaget. Resultaten kan ses i tabell 7. De med hjärnblödning var äldre (medelåldern 42,6 jämfört med 36,4 år) och hade haft diabetes under en längre tid. Ingen skillnad förekom mellan ålder vid diabetesdiagnos. De med hjärnblödning hade högre triglycerider men ej högre LDL- och HDL-kolesterolvärden. De hade också mer lipidmedicinering, högre blodtrycksvärden och mer blodtryckssänkande medicinering. Däremot skiljde sig förekomsten av kranskärslssjukdom och hjärtinfarkt inte signifikant mellan gruppen med hjärnblödning och gruppen utan slaganfall. Diabetisk nefropati var betydligt vanligare i hjärnblödningsgruppen, det samma gällde diabetisk retinopati. Andelen patienter med rökningshistoria skiljde sig inte mellan grupperna. Det gjorde inte heller HbA_{1c}- och CRP-värdena. De med hjärnblödning hade klart lägre BMI än de som inte fått ett slaganfall.

	<i>Inget slaganfall</i>	<i>Hjärnblödning</i>	<i>P-värde</i>
N = 2284	N = 2210	N = 30	
<i>Ålder och antropometri</i>			
Ålder (år)	36,4 ± 11,7	42,6 ± 8,2	< 0,001
Män (%)	51	70	0,041
Ålder vid diabetesdiagnos (år)	13,0 (9,0 - 12,0)	12,5 (5,8 - 23,5)	0,413
Diabetesduration (år)	21,7 ± 11,6	28,8 ± 8,5	< 0,001
BMI (kg/m ²)	25,0 ± 3,5	23,6 ± 3,0	0,031
Midjemått (cm)	84,0 (77,0 - 92,0)	82,0 (74,6 - 95,8)	0,156
Höft/midjeförhållande (cm)	0,86 (0,80 - 0,91)	0,89 (0,83 - 0,96)	0,001
<i>Blodfetter</i>			
Totalt kolesterol (mmol/l)	4,94 ± 0,95	5,60 ± 1,56	0,029
Triglycerider (mmol/l)	1,03 (0,77 - 1,46)	1,46 (1,13 - 2,06)	< 0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,99 (2,48 - 3,58)	3,53 (2,63 - 3,91)	0,072
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,27 (1,05 - 1,51)	1,44 (1,27 - 1,82)	0,757
Lipidmedicinering (%)	8,5	27	< 0,001
<i>Sockerbalans och insulinkänslighet</i>			
eGDR (mg* kg ⁻¹ *min ⁻¹)	6,38 (4,49 - 8,60)	4,65 (3,05 - 6,11)	< 0,001
Insulindos (IE/kg)	0,69 (0,55 - 0,85)	0,55 (0,45 - 0,74)	0,413
HbA _{1c} (%)	8,4 ± 1,5	8,8 ± 1,2	0,165
Metabolt syndrom (%)	34	52	0,046

Mikro- och makrovaskulära komplikationer			
Systoliskt blodtryck (mmHg)	132 ± 17	150 ± 26	0,001
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	79 ± 10	85 ± 31	0,015
Blodtryckssänkande mediciner (%)	36	90	< 0,001
Aspirinmedicinering (%)	9,7	33	< 0,001
Warfarinmedicinering (%)	0,2	0,0	0,794
Kranskärlssjukdom (%)	4,2	6,7	0,508
Hjärtinfarkt (%)	2,4	6,7	0,141
Diabetisk nefropati (%)	19	83	< 0,001
-Mikroalbuminuri (%)	15	10	0,430
-Makroalbuminuri (%)	15	27	0,079
-Dialysbehandling (%)	4,2	57	< 0,001
-Njurtransplantation (%)	3,4	40	< 0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	102 (84 - 115)	40 (17 - 60)	< 0,001
Kreatinin (µmol/l)	75 (66 - 87)	163 (102 - 288)	< 0,001
Diabetisk retinopati (%)	32	86	< 0,001
Övriga			
hs-CRP (mg/l)	1,87 (1,17 - 3,33)	2,09 (1,11 - 3,75)	0,355
Nuvarande rökare (%)	23	29	0,443
Rökningshistoria (%)	44	58	0,169

Tabell 7. Beskrivning av patienter med och utan hjärnblödning. eGDR = insulinkänslighet, eGFR = glomerulär filtrationshastighet. Resultaten anges som procent, medelvärde ± standardavvikelse eller median (interkvartila intervall).

Faktorerna som förblev självständigt statistiskt signifikanta för hjärnblödning visade sig vara försämrade glomerulär filtrationshastighet, lågt BMI och försämrade insulinkänslighet. Förklaringsgraderna och konfidensintervallen kan ses i tabell 8. Ålder, som tidigare visats sig vara en självständig riskfaktor för slaganfall, kunde inte inkluderas i modellen på grund av att den ingick i formeln för eGFR-variabeln.

	<i>Riskkvot för hjärnblödning (95 % KI)</i>	<i>P-värde</i>
eGFR (per 1 ml/min/1,73 m ²)	0,97 (0,96 – 0,98)	< 0,001
BMI (per 1 kg/m ²)	0,83 (0,74 – 0,94)	0,003
eGDR (per 1 mg* kg ⁻¹ *min ⁻¹)	0,70 (0,56 – 0,86)	0,001

Tabell 8. Självständiga riskfaktorer för hjärnblödning. eGFR = glomerulär filtrationshastighet, eGDR = insulinkänslighet. Resultaten anges med riskkvot med 95 % konfidensintervall.

5 Diskussion

Syftet med denna avhandling var att utreda självständiga riskfaktorer för slaganfall vid typ 1 diabetes. Våra huvudfynd var att tidigare slaganfall, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, hög ålder, dålig blodsockerbalans och lågt BMI ökade risken att insjukna i ett slaganfall. Vid subanalyser för hjärninfarkt framkom diabetisk retinopati, diabetisk nefropati, hög ålder, dålig blodsockerbalans och försämrade glomerulär filtrationshastighet som riskfaktorer. Riskfaktorerna för hjärnblödning visade sig vara försämrade glomerulär filtrationshastighet, lågt BMI och försämrade insulinkänslighet.

Fyndet att ett tidigare slaganfall, främst av ischemisk art, ökar risken att insjukna i ett nytt slaganfall överensstämmer med tidigare studier. I en studie av Putaala *et al* från 2009 framkom att den kumulativa risken att insjukna i en trombotisk arteriell händelse, däribland slaganfall, var 11 % högre hos de som tidigare insjuknat i en ischemisk händelse jämfört med personer som inte insjuknat. Studien lyfte också fram ålder som en viktig riskfaktor, vilket även framkommer i studier om riskfaktorer för slaganfall vid typ 2 diabetes där riskkvoten för slaganfall ökade med högre ålder (20,22). Även i vår studie visade det sig att högre ålder var en självständig riskfaktor. Resultatet från vår studie kan dock inte jämföras direkt med studier om typ 2 diabetes, eftersom etiologin för typ 1 diabetes skiljer sig från etiologin för typ 2 diabetes. Dessutom är patienter med

typ 1 diabetes yngre än patienter med typ 2 diabetes, och de har insjuknat i diabetes i en mycket tidigare ålder.

I studier som undersökt huruvida blodsockerbalansen associerar med mikro- och makrovaskulära komplikationer vid typ 1 diabetes har det visat sig att dålig blodsockerbalans klart ökar risken för främst mikrovaskulära komplikationer (27). Det är först på senare år som dålig sockerbalans har påvisats öka risken för även makrovaskulära komplikationer, däribland hjärtinfarkt och slaganfall (28). Detta gäller även i vår studie där riskkvoten för dålig blodsockerbalans, mätt med variabeln HbA_{1c} , ökade 1,21-faldigt (95 % KI 1,03 – 1,41) för varje procentenhet som HbA_{1c} ökade.

Ett nytt fynd som inte framkommit i tidigare studier var att ett lägre BMI ökar risken för slaganfall, därmed skulle ett högre BMI och obesitet verka skyddande. Detta strider med tidigare studiers resultat, vilka tar fasta på att obesitet ökar risken att insjukna i ett slaganfall (23). Att ett högre BMI skulle verka skyddande kan delvis förklaras med att en stor del av patienterna som insjuknat i ett slaganfall hade diabetisk njursjukdom i slutstadiet, därmed kan de tänkas ha varit sjukare och kakektiska och därför hade ett lågt BMI. Det har även framkommit i tidigare studier att dialyspatienter med låg vikt har en sämre prognos än dialyspatienter med högre vikt (29). Det krävs dock vidare forskning med ett större patientmaterial för att klargöra BMI som riskfaktor för slaganfall och hjärnblödning.

Diabetisk nefropati framkom som en ytterst stark självständig riskfaktor för slaganfall i vår studie med riskkvoten 3,92 (95 % KI 2,15 – 7,13). Proteinuri har även tidigare visat sig öka risken för slaganfall (22,24), men vår studie är den första som kunnat påvisa dess självständiga betydelse som riskfaktor. Förekomsten av slaganfall vid diabetisk nefropati, som avbildas i figur 2, ökade markant med ökad diabetisk njursjukdom, och så många som en fjärdedel av patienterna med njursjukdom i slutstadiet insjuknade i ett slaganfall. Detta resultat var överraskande högt och har inte kunnat påvisas i tidigare studier, vilket gör vårt fynd unikt. Patientantalet i gruppen var 124 stycken, vilket är tillräckligt högt för att resultatet kan anses vara statistiskt signifikant och ha klinisk relevans.

Ett annat nytt fynd som framkom i vår studie var att diabetisk retinopati var en självständig riskfaktor för slaganfall. Visserligen har diabetisk retinopati lyfts fram som riskfaktor i tidigare studier, men aldrig som en självständig riskfaktor (19). I studien av Sundqvist *et al* saknades tillräcklig information på diabetisk retinopati för att kunna utföra statistiskt pålitliga analyser. I vår studie var den självständiga riskkvoten hos patienter med enbart retinopati och ingen nefropati förvånansvärt hög, 3,60 (95 % KI 1,41 – 9,19) efter justering för de andra självständiga riskfaktorerna ålder, HbA_{1c} och BMI. Att nefropati, retinopati och dålig blodsockerbalans alla framkom som självständiga riskfaktorer talar för att slaganfall kunde vara en mikrovaskulär komplikation, eftersom alla dessa faktorer orsakar förändringar i de små blodkärlen. HbA_{1c} har dessutom tidigare påvisats associera starkt till mikrovaskulära komplikationer (27). Det krävs dock vidare utredningar för att klargöra om slaganfall är en mikro- eller makrovaskulär komplikation vid typ 1 diabetes.

Något som vi inte undersökt i denna studie är förekomsten av förmaksflimmer hos patienterna som insjuknade i ett slaganfall. Förmaksflimmer har visat sig vara en viktig riskfaktor hos både icke-diabetiker och typ 2 diabetiker (16,22), och en hypotes vore att den även är en riskfaktor för slaganfall hos typ 1 diabetiker. Vi hade dock ingen information om detta, så vi kunde inte undersöka dess roll som riskfaktor. Däremot behandlades ingen av våra patienter som led av ett slaganfall med varfarin vid utgångsläget. Varfarin påbörjas oftast vid förmaksflimmer för att minska risken för hjärtbetingade hjärnembolier. Det är därmed osannolikt att våra patienter led av förmaksflimmer när de deltog i studien, men vi kan inte helt utesluta att någon av patienterna skulle ha insjuknat i förmaksflimmer före de insjuknade i sitt första slaganfall.

Fram till nu har det inte funnits studier med tillräckligt stort patientmaterial för att kunna påvisa självständiga riskfaktorer för underklasser av slaganfall vid typ 1 diabetes. Denna studie är unik i och med att vi har kunnat dela in slaganfall i hjärninfarkt och hjärnblödning och utfört Cox-regressionsanalyser för att utreda vilka riskfaktorer som förutspådde den första hjärnblödningen eller hjärninfarkten.

Riskfaktorerna för hjärninfarkt var i stort sett de samma som för slaganfall, det vill säga diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, hög ålder och dålig blodsockerbalans ökade risken att insjukna i en hjärninfarkt. Självtändiga riskfaktorer för hjärninfarkt hos icke-diabetiker är hög ålder, rökning, manligt kön hos yngre patienter, högt BMI och hypertoni (19,30,31). Våra fynd för typ 1 diabetiker skiljde sig därmed från riskfaktorerna för icke-diabetiker i och med att hypertoni, kön och BMI inte visade sig vara självständiga riskfaktorer.

Ett nytt fynd som framkom var att en försämrad glomerulär filtrationshastighet visade sig vara en självständig riskfaktor. Nefropati och glomerulär filtrationshastighet kunde inte sättas in i samma modell eftersom de delvis mäter samma sak, men då man lade in dem i modellen skiljt för sig var båda statistiskt signifikanta. Den glomerulära filtrationshastigheten var dock starkare. Oberoende om patienten hade nefropati eller inte verkade en sämre njurfunktion, mätt med den glomerulära filtrationshastigheten, öka risken för en hjärninfarkt. Därmed borde prevention påbörjas redan i ett tidigt skede innan patienten utvecklar diabetisk nefropati.

Riskfaktorerna för hjärnblödning skiljde sig markant från riskfaktorerna för hjärninfarkt och slaganfall. De skiljde sig även från riskfaktorerna för icke-diabetiker, det vill säga hypertoni, rökning och högt alkoholintag (32-34). Vi hade inte tillräcklig information på alkoholintag, så denna faktor kunde tyvärr inte undersökas med en Cox-regressionsanalys. Rökning och hypertoni var inte heller självständiga riskfaktorer efter korrigering för diabetisk nefropati. De självständiga riskfaktorerna som vi kunde undersöka visade sig vara en försämrad glomerulär filtrationshastighet, försämrad insulinkänslighet och lågt BMI. Fyndet att en försämrad glomerulär filtrationshastighet ökar risken för hjärnblödning kan förklaras med att en försämrad njurfunktion leder till en ökad blödningsrisk både i mag-tarmkanalen och i hjärnan (35,36). En försämrad insulinkänslighet har även tidigare associerats med mikro- och makrovaskulära komplikationer (37,38), så det är inte förvånande att den framkom som en självständig riskfaktor även i vår studie.

I analyser för hjärnblödning var diabetisk retinopati inte en självständig riskfaktor efter korrigering för diabetisk nefropati. Detta kan förklaras med att endast två patienter av 30 med en hjärnblödning hade retinopati men inte nefropati, vilket leder till att den

statistiska styrkan blir för svag. Därmed kan dess självständiga roll som riskfaktor inte bedömas i statistiska analyser.

En av de viktigaste riskfaktorerna för slaganfall hos icke-diabetiker är hypertoni (16). Det samma gäller vid typ 2 diabetes, där den självständiga riskkvoten för hypertoni var 2,47 (95 % KI 1,64 - 3,74) för slaganfall (22). I den multinationella WHO - studien lyfts hypertoni fram som en icke-självständig riskfaktor vid typ 1 diabetes (24). Överraskande nog var hypertoni inte en självständig riskfaktor för varken slaganfall, hjärninfarkt eller hjärnblödning i vår studie. En förklaring till detta är att diabetisk nefropati som delvis omfattar hypertoni visade sig vara en så stark riskfaktor att den överskuggade hypertoni som självständig riskfaktor i Cox-regressionsanalysen. En annan orsak kan vara att många av våra patienter som insjuknade i ett slaganfall hade betydligt mera mikro- och makrovaskulära komplikationer vid utgångsläget än de som inte fick ett slaganfall och hade därför mycket mer blodtryckssänkande mediciner (85 jämfört med 36 %). Därmed kan man tänka att deras blodtrycksvärden är lägre än vad de skulle ha varit om de inte hade medicinerats. En större del av patienterna med slaganfall jämfört med de utan använde även låg-dos acetylsalicylsyra samt lipidmedicinering som primär- eller sekundärprevention, vilket förklarar varför ingen skyddande effekt av dessa mediciner sågs i studien.

5.1 Styrkor och svagheter

En av svagheter i denna studie är att hjärninfarkter vid diabetes typ 1 ofta är asymptomatiska, därmed kan det i vår kontrollgrupp med patienter som inte fått ett slaganfall finnas patienter som fått ett slaganfall utan att vi vet om det. Dessutom kan de ha haft ett slaganfall för länge sedan som inte funnits med i den information vi samlat om patienten, och då kan vi ha missat det fastän vi beställt och läst igenom patientens sjukjournaler. Vi har bara kunnat undersöka de riskfaktorer som vi haft information på, detta utesluter inte att det kan finnas andra riskfaktorer som vi inte kunnat analysera, som alkoholkonsumtion och förmaksflimmer, för att nämna några exempel.

Blodtrycket är ett medelvärde av två mätningar med tio minuters vila mellan mätningarna. Den bästa metoden skulle vara att registrera blodtrycket under en 24

timmars period, men med ett så här stort patientmaterial är det omöjligt, så metoden vi använt är den bästa möjliga som vi hade tillgänglig. Den bästa metoden för att estimeras insulinkänsligheten vore att mäta den direkt med en hyperinsulinemisk clamp-teknik. Detta är dock omöjligt med ett så stort patientmaterial som vårt, så vi använde oss av en formel för att räkna ut variabeln. Njurfunktionen kan mätas direkt med antingen inulin clearance eller med markörer, men med vårt stora patientmaterial är inte heller det möjligt, så även här använde vi oss av en formel för att räkna ut den glomerulära filtrationshastigheten. Det kan även tänkas att vårt patientmaterial inte är tillräckligt stort för att göra subanalyser för hjärninfarkt och hjärnblödning. Därmed kan svagare eller mindre betydande riskfaktorer ha missats i analyserna.

Vår studie har även många styrkor. Trots att vårt patientmaterial är litet är det ändå det största materialet som till dags dato finns. Det största materialet före vårt innehöll 1260 patienter med typ 1 diabetes, varav 67 patienter hade fått ett slaganfall (24), medan vårt består av hela 2343 patienter, varav 75 patienter hade fått ett slaganfall. Dessutom är vårt material mycket bra karakteriserat eftersom varje patient blivit noggrant undersökt av den behandlande läkaren, och alla variabler har registrerats med samma metod. Information om diabetisk nefropati har vi på varje patient som togs med i studien. Vi är även tämligen säkra på att alla patienter som tagits med som slaganfallspatient faktiskt har haft ett slaganfall i och med att vi har läst igenom varje patients sjukjournal och klassificerat alla de slaganfall patienten har haft.

5.2 Slutsatser

Denna studie kunde för första gången påvisa självständiga riskfaktorer för slaganfall vid typ 1 diabetes. Nya fynd som framkom i vår studie är att diabetisk nefropati, diabetisk retinopati och dålig blodsockerbalans alla är självständiga riskfaktorer för slaganfall. Dessutom kunde vi upprepa tidigare fynd som att ett tidigare slaganfall och hög ålder ökar risken att insjukna i ett slaganfall. Det är därmed skäl att identifiera de patienter med typ 1 diabetes som har en hög risk att insjukna i ett slaganfall för att i ett så tidigt skede som möjligt kunna påbörja effektiv sekundärprevention. Även njursjukdom bör identifieras i tid så att en försämrad njurfunktion inte hinner uppstå.

Vår studie är den enda som med ett så här stort material kunnat påvisa vilka faktorer som självständigt ökar risken för att insjukna i ett slaganfall, hjärninfarkt eller hjärnblödning vid typ 1 diabetes. En viktig modifierbar riskfaktor som framkom är dålig blodsockerbalans. Genom att förbättra blodsockerbalansen minskar inte bara risken för diabetisk nefropati och retinopati, utan potentiellt kunde även risken för slaganfall minska. Denna studie har därmed en betydande roll i utvärdering av risken för att insjukna i ett slaganfall och av behovet av vård hos patienter med typ 1 diabetes.

Källor

- (1) Klaukka T, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Idänpää-Heikkilä J. Diabeetikkojen määrä Kelan rekisterissä kasvoi reilusti vuonna 2005. Suomen lääkärilehti - Finlands läkartidning 2006;61(8):854-856.
- (2) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1:S62-9.
- (3) Knip M, Åkerblom H. Hur nära är lösningen på diabetesgåtan? Finska Läkaresällskapets Handlingar 2006;166(2):10-22.
- (4) Hyöty H, Virtanen S. Miksi tyypin 1 diabetekse ilmaantuvuus on kasvanut Suomessa toisen maailmansodan jälkeen? Duodecim 2004;120(9):1147-1155.
- (5) Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. Diabetes Care 2004;27(9):2135-2140.
- (6) Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). Diabetes Care 2005;28(8):2019-2024.
- (7) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15(7):539-553.
- (8) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486-2497.
- (9) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112(17):2735-2752.
- (10) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120(16):1640-1645.

- (11) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109(1):42-46.
- (12) Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Sydän-ja verisuonirekisteri, Tilastotietokanta 2008. Uppkollad 13.6.2011;Tillgänglig från http://www.ktl.fi/portal/suomi/terveyden_ammattilaisille/tilastot_ja_rekisterit/sydan_ja_verisuonirekisteri/.
- (13) Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, et al. The pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. *Stroke* 1984;15(4):740-746.
- (14) Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. *Stroke*. *Lancet* 2008;371(9624):1612-1623.
- (15) Adams HP,Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
- (16) Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemela M, Broda G, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke* 2009;40(7):2319-2326.
- (17) Mukherjee D. Peripheral and cerebrovascular atherosclerotic disease in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(3):335-345.
- (18) Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007;30(7):1730-1735.
- (19) Sundquist K, Li X. Type 1 diabetes as a risk factor for stroke in men and women aged 15-49: a nationwide study from Sweden. *Diabet Med* 2006;23(11):1261-1267.
- (20) Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, Tolppanen H, Kaste M, Tatlisumak T. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40(8):2698-2703.
- (21) Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006;29(4):798-804.
- (22) Davis TM, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med* 1999;159(10):1097-1103.

- (23) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-689.
- (24) Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 2:S54-64.
- (25) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612.
- (26) Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000;49(4):626-632.
- (27) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.
- (28) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-2653.
- (29) Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55(4):1560-1567.
- (30) Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Risk factors for ischemic stroke: Dubbo Study of the elderly. *Stroke* 1998;29(7):1341-1346.
- (31) Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM, Sicks JD, Frye RL. A population-based model of risk factors for ischemic stroke: Rochester, Minnesota. *Neurology* 1996;47(6):1420-1428.
- (32) Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Brott T, et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2005;36(9):1881-1885.
- (33) Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;34(8):2060-2065.
- (34) Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36(12):2773-2780.
- (35) Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE, Harter HR. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1985;102(5):588-592.

- (36) Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993;44(5):1086-1090.
- (37) Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int* 2002;62(3):963-970.
- (38) Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003;26(5):1374-1379.